# ITEM 318 : IATROGENIE EN NEPHROLOGIE

## Mécanisme

- Un même médicament peut avoir un effet rénal délétère par plusieurs mécanismes : AINS → troubles fonctionnels, néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique, LGM, GEM.
- Certains médicaments ont une toxicité aiguë et une toxicité chronique : ciclosporine…

| | | |
|---|---|---|
| **Insuffisance rénale fonctionnelle** | Hypoperfusion rénale par hypovolémie ou d'origine vasculaire | - **Diurétiques** - **Inhibiteurs direct de la rénine**<br>- **AINS** - **Anticalcineurine** : ciclosporine, tacrolimus<br>- **IEC/ARA2** |
| **Toxicité tubulaire directe aiguë** | Nécrose tubulaire aiguë par toxicité tubulaire directe du médicament | - **Aminoside** - **Ifosfamide**<br>- **Produit de contraste iodé** - **Dextran**<br>- **Anticalcineurine** : ciclosporine, tacrolimus - **Immunoglobuline IV**<br>- **Cisplatine** |
| **Toxicité tubulaire indirecte aiguë** | Cristallurie | - **Sulfamide** - **Méthotrexate** - **Aciclovir, foscarnet, indinavir** |
| | Hémolyse | - **Quinine** - **Rifampicine** |
| | Rhabdomyolyse | - **Statines** - **Fibrate** |
| **Néphrite tubulo-interstitielle aiguë** | Allergique | - **AINS** - **Allopurinol** - **Rifampicine** - **AVK** - **Cimétidine**<br>- **β-lactamine** - **Ciprofloxacine** - **Diurétiques** - **IPP** |
| **Atteinte glomérulaire** | Immunologique | - **AINS** - **D-pénicillamine**<br>- **Interféron** |
| Autres — **Microangiopathie thrombotique** | | - **Ciclosporine** - **Clopidogrel**<br>- **Gemcitabine** - **Mitomycine** |
| Autres — **Toxicité tubulaire chronique** | | - **Lithium** - **Antalgiques**<br>- **Ténofovir** - **Anticalcineurine** : ciclosporine, tacrolimus |
| Autres — **Fibrose rétropéritonéale** | | - **Ergotamine** - **β-bloquant** |

## Facteurs de risque

| | |
|---|---|
| **Surdosage évitable** | - Diurétique : déshydratation extracellulaire<br>- Toxicité tubulaire directe : aminoside, anticalcineurine…<br>- Toxicité tubulaire chronique : anticalcineurine, lithium…<br>- Défaut d'hydratation avec un médicament susceptible de cristalliser |
| **Mésusage sur terrain à risque** | - **IRC préexistante** : favorise le surdosage de néphrotoxiques à élimination rénale (aminosides…)<br>- **IR fonctionnelle** (par hypovolémie vraie ou relative) : altère l'activité métabolique rénale et favorise la toxicité tubulaire (produits de contraste iodé…)<br>- **Age > 60 ans**<br>- Comorbidité : **diabète, myélome**<br>- **Posologie trop prolongée** (dose cumulée) : fibrose rétropéritonéale aux ergotamines<br>- **Association de plusieurs médicaments néphrotoxiques** |
| **Intolérance imprévisible** | - **Atteinte immuno-allergique** : indépendante de la dose administrée, après une 1ère exposition<br>- Intolérance non allergique : **rhabdomyolyse** sous statines, **glomérulopathie** sous AINS… |

## Insuffisance rénale aiguë

| | | |
|---|---|---|
| **IRA fonctionnelle** | | - Principales molécules : **diurétiques, AINS, IEC/ARA2, inhibiteur direct de la rénine, ciclosporine A** → Risque aggravé en cas d'association de plusieurs médicaments<br>- Souvent déclenché par une pathologie intercurrente : **déshydratation** (troubles digestifs, fièvre…) |
| | CAT | - Arrêt du médicament en cause<br>- Expansion volémique → réversibilité sans séquelle |
| **Nécrose tubulaire aiguë toxique** | | - Phénomène dose-dépendant : surdosage et/ou FdR (âge > 60 ans, IR préexistante)<br>- Principales molécules : **aminoside, produits de contraste iodé, anticalcineurine, cisplatine**<br>- Pronostic : morbi-mortalité de l'IRA sévère, séquelles sous forme d'IRC |
| | Diagnostic | - IR en quelques jours/semaine, souvent oligo-anurique, sans protéinurie ni hématurie<br>- Particularités : - **Cisplatine** : fuite urinaire de calcium et magnésium<br>- **Amphotéricine B** : hypokaliémie et acidose tubulaire distale |
| | Prévention | - Eviter les associations de produits néphrotoxiques<br>- Adapter les doses à la fonction rénale |
| | CAT | - **Arrêt de tout médicament potentiellement néphrotoxique**<br>- Maintien d'une **hydratation normale** et **traitement symptomatique de l'IRA** |
| | Pronostic | - **Variable selon le terrain**<br>- Morbi-mortalité de l'IRA sévère<br>- Possible séquelle sous forme d'IRc en cas de répétition d'agressions rénale sur un rein fragile |

<table>
<tr><td rowspan="5">Insuffisance rénale aiguë</td><td rowspan="5">Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique (NTIA)</td><td colspan="3">= Sans relation avec la dose, réapparition des mêmes symptômes après administration<br>- Principaux médicaments responsables : β-lactamine (pénicilline A et M, céphalosporine), sulfamide, rifampicine, fluoroquinolone, AINS, allopurinol<br>- Plus rarement : AVK, diurétique, IPP, antihistaminique<br>- Séquelles fréquentes : IRC avec fibrose interstitielle et atrophie tubulaire</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Diagnostic</td><td>Signes rénaux</td><td>- Elévation rapide de la créatininémie<br>- Protéinurie faible < 1 g/L tubulaire (α et β-globulines)<br>- Hématurie inconstante<br>- Eosinophilurie : rare, évocatrice</td></tr>
<tr><td>Signes extra-rénaux (inconstant)</td><td>- Prurit, éruption cutanée, rash<br>- Arthralgie<br>- Cytolyse hépatique<br>- Eosinophilie</td></tr>
<tr><td>PBR</td><td>→ Non indispensable si amélioration rapide à l'arrêt du médicament<br>- Infiltrat interstitiel, riche en éosinophiles ± granulomateux</td></tr>
<tr><td>CAT</td><td colspan="2">- Arrêt du médicament en cause et contre-indication à la réintroduction<br>- Corticothérapie (discutée)</td></tr>
<tr><td rowspan="8">Insuffisance rénale chronique</td><td rowspan="4">Néphropathie tubulaire chronique</td><td>Néphropathie au lithium</td><td colspan="2">- Diabète insipide néphrogénique avec SPUPD, réversible puis irréversible<br>- Evolution secondaire vers une IRC terminale</td></tr>
<tr><td>Néphropathie au ténofovir</td><td colspan="2">- Tubulopathie proximale : hypophosphatémie, voire syndrome de Fanconi (acidose, glycosurie euglycémique)<br>- Evolution secondaire vers une IRC terminale</td></tr>
<tr><td>Néphropathie aux analgésiques</td><td colspan="2">= En cas de consommation de grandes quantités, surtout en association (dose cumulée de plusieurs kilos) : aspirine, paracétamol, AINS…<br>- Episodes de nécrose papillaire : colique néphrétique, hématurie macroscopique, parfois asymptomatique<br>- TDM rénale sans injection : ↘ taille, contours irréguliers, séquelles calcifiées de nécroses papillaires</td></tr>
<tr><td>Néphropathie aux anticalcineurines</td><td colspan="2">= Quasi-constante en cas de traitement prolongé, peu réversible<br>- Histologie caractéristique : artériolopathie oblitérante, fibrose interstitielle en bande avec atrophie tubulaire</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Atteinte glomérulaire</td><td>Syndrome néphrotique à LGM</td><td colspan="2">- Médicament impliqué : AINS, interféron<br>- A l'arrêt du traitement : ↘ rapide de la protéinurie (jours/semaines)</td></tr>
<tr><td>Glomérulonéphrite extra-membraneuse</td><td colspan="2">- Médicament impliqué : AINS, sels d'or, D-pénicillamine<br>- A l'arrêt du traitement : ↘ lente de la protéinurie (plusieurs mois)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Autres atteintes (plus rares)</td><td>Lithiase</td><td colspan="2">- Cristallisation du médicament : indinavir<br>- Effet métabolique induit : hypercalcémie sous vitamine D, hyperoxalurie sous fortes doses de vitamine C, hyperuricurie après sd de lyse…<br>- CAT : arrêt du médicament et maintien d'une diurèse abondante</td></tr>
<tr><td>Fibrose rétro-péritonéale</td><td colspan="2">- Médicament impliqué : dérivé de l'ergot de seigle, bromocriptine, exceptionnellement traitement prolongé par β-bloquant<br>- CAT : arrêt du médicament, PEC urologique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Prévention</td><td>Règles de prescription des médicaments néphrotoxiques</td><td colspan="3">- A éviter chez les sujets à risque : patient âgé, insuffisant rénale, diabétique<br>- Posologie adaptée à la fonction rénale et aux dosages sanguins<br>- Surveillance stricte de la tolérance : créatininémie, protéinurie…<br>- Maintien d'un état d'hydratation optimal<br>- Ne pas associer plusieurs médicaments néphrotoxiques</td></tr>
<tr><td>Produits de contraste iodés</td><td colspan="3">- Arrêt des AINS et arrêt ou diminution des diurétiques (l'arrêt des IEC n'est pas nécessaire)<br>- Arrêt de la metformine : réintroduit à 48h en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (risque d'acidose lactique, ne sont pas eux même toxique)<br>- Hydratation alcaline abondante (1 à 2L d'eau de Vichy) la veille de l'examen<br>- Sujet à risque élevé : hydratation IV par NaCl 9‰ ou bicarbonates 14 ‰, débuté avant l'examen et poursuivi 6 à 12h après<br>- Utilisation de produits de contraste iso-osmolaire, en quantité la plus faible possible<br>- N-acétyl-cystéine (controversé)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">Règles de prescription</td><td rowspan="3">Bloqueurs du système rénine-angiotensine</td><td colspan="2">= IEC, ARA2 et inhibiteurs direct de la rénine</td></tr>
<tr><td>Complication</td><td>= Risque d’IRA en cas d’hypoperfusion rénale :<br>- Sténose des artères rénales<br>- Néphroangiosclérose évoluée<br>- Hypovolémie vraie : déshydratation (diurétique, fièvre, diarrhée…)<br>- Hypovolémie relative avec hypotension artérielle : hypoalbuminémie, décompensation œdémato-ascitique, bas débit cardiaque</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td>- Avant de débuter le TTT :<br>. Hémodynamique stable<br>. Aucune prise d’AINS<br>. Elargir une restriction sodée stricte<br>. Diminuer les diurétiques<br>- Augmentation progressive des posologies : paliers de quelques jours en hospitalisation ou 1 à 2 semaines en ambulatoire<br>- Surveillance de la créatininémie et kaliémie avant chaque changement de posologie<br>- Surveillance de l’état d’hydratation sous traitement : apparition de signes d’IR fonctionnelle, arrêter les IEC/ARA2 en cas de fièvre ou de troubles digestifs<br>- N’introduire un autre médicament modifiant l’hémodynamique rénal (AINS…) que s’il est indispensable, surveillance de la fonction rénale toutes les 72h</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AINS</td><td>Complication</td><td>= Atteintes rénales multiples :<br>- IR fonctionnelle : surtout si hypovolémie vraie ou relative, sténose d’artère rénale, néphroangiosclérose avancée ou glomérulosclérose diabétique<br>- Néphropathie tubulaire immuno-allergique<br>- Atteinte glomérulaire : LGM ou GEM<br>- Risque d’IRC</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td>- Prescription limitée dans le temps<br>- Eviter l’association aux bloqueurs du SRA, avec surveillance de la tolérance si indispensable (rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie)<br>- Chez l’IRC :<br>. DFG < 30 ml/min : contre-indication aux AINS<br>. DFG < 60 ml/min : prescription limitée à 3-5 jours, surveillance</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Prescription chez l’insuffisant rénal</td><td>Modifications pharmaco-cinétiques</td><td colspan="2">- Diminution de l’excrétion urinaire des médicaments à élimination rénale : accumulation<br>- Troubles de l’absorption intestinale via modification pH chez l’urémique<br>- Modification volume distribution liée aux troubles de l’hydratation<br>- Inhibition l’absorption intestinale liée à certains médicaments prescrits<br>→ Risque de surdosage, notamment :<br>. Aminoside : surdité<br>. Digitaliques : trouble du rythme cardiaque<br>. Neuroleptique/antiémétique : syndrome extrapyramidal<br>- Troubles de l’absorption intestinale par modification du pH chez l’urémique<br>- Co-prescription de médicaments inhibant l’absorption intestinale : chélateurs du phosphore, résine échangeuse de potassium<br>- Modification du volume de distribution par troubles de l’hydratation<br>→ Adaptation de la posologie au DFG (formule de Cockcroft) selon le Vidal®</td></tr>
<tr><td>Insuffisant rénal chronique non dialysé</td><td colspan="2">- Préférer les médicaments de voie d’élimination connue et non modifiée par l’insuffisance rénale (notamment à élimination biliaire prédominante)<br>- Utiliser les données pharmacocinétiques connues chez l’insuffisant rénal<br>- Réduire les posologies unitaires ou allonger l’intervalle entre les prises des médicaments à élimination rénale<br>- Utiliser le dosage plasmatique lorsqu’il est possible<br>- Les diurétiques épargneurs du potassium sont CI si le DFG < 30mL/min/1.73m2 (sauf avis expert)</td></tr>
<tr><td>Insuffisant rénal chronique dialysé</td><td colspan="2">= Prendre en compte la dialysance des médicaments : quantité épurée pendant la dialyse<br>- 3 facteurs : -<br>. Taille de la molécule<br>. Liaison aux protéines<br>. Compartiment de distribution (fixation tissulaire, localisation-intracellulaire)<br>→ Les grosses molécules (PM > 30 kDa), les molécules liées aux protéines ou à forte fixation tissulaire ont une dialysance très faible/nulle<br>- Règles :<br>. Tout médicament éliminé par la dialyse doit être pris en fin de séance d’hémodialyse<br>. Risque augmenté de troubles du rythme sous anti-arythmique lors des séances d’hémodialyse (par variations rapides de la kaliémie)</td></tr>
</table>